

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

27 OCT 1969  
MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

SERVICE

de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

# BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 91.773

N° 6.241 M

Classification internationale : A 61 k // C 07 c

Médicament renfermant de la 1.2 $\alpha$ -méthylène-19-nor-testostérone.

Société dite : SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT résidant en Allemagne.

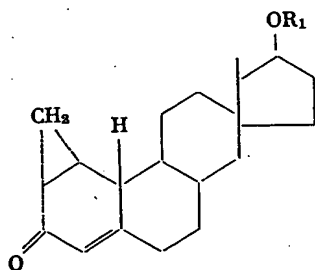
Demandé le 19 janvier 1967, à 15<sup>h</sup> 4<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 12 août 1968.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 38 du 16 septembre 1968.)

(Brevet résultant de la division de la demande de brevet,  
P.V. n° 81.067, déposée le 21 octobre 1966.)

La présente invention a pour objet un médicament contenant, comme substance active, la 1.2 $\alpha$ -méthylène-19-nortestostérone et des esters de ce composé, répondant à la formule générale :



dans laquelle R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un reste acyle physiologiquement admissible.

Comme restes acyles, on peut envisager tous ceux qui dérivent des acides couramment utilisés pour les estérifications dans la chimie des stéroïdes. Les restes acyles des acides carboxyliques aliphatiques, en particulier ceux ayant de 1 à 12 atomes de carbone, conviennent particulièrement bien. Il est bien entendu que ces acides peuvent être insaturés, ramifiés, polybasiques ou porter les substituants habituels, par exemple des groupe hydroxylés ou amino, ou des atomes d'halogènes. Conviennent également des acides cyclo-aliphatiques, aromatiques, des acides mixtes, aromatiques-aliphatiques ou des acides hétérocycliques, lesquels peuvent également porter des substituants courants. On peut citer, comme acides préférés pour la constitution du reste R<sub>1</sub>, par exemple l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide oenanthique, l'acide caproïque, l'acide undécylique, l'acide triméthyl-acétique, les acides halogéno-acétiques, l'acide cyclopentyl-propionique, l'acide phényl-acétique, l'acide phénoxy-acétique, les acides dialkyl-amino-

acétiques, l'acide pipéridine-acétique, l'acide succinique, l'acide benzoïque, etc.

Les composés utilisés de préférence comme substance active présentent les caractéristiques physiques suivantes :

L'acétate de la 1.2 $\alpha$ -méthylène-19-nor-testostérone fond à 134-135,5 °C et présente dans son spectre ultra-violet une extinction  $\epsilon_{241}$  de 14 400;

Le dichloracétate de la 1.2 $\alpha$ -méthylène-19-nor-testostérone fond à 145-146 °C et présente dans son spectre ultra-violet une extinction  $\epsilon_{240}$  de 14 500;

Le propionate de la 1.2 $\alpha$ -méthylène-19-nor-testostérone fond à 113-114 °C et présente dans son spectre ultra-violet une extinction  $\epsilon_{240}$  de 14 300;

L'oénanthate de la 1.2 $\alpha$ -méthylène-19-nor-testostérone se présente sous forme d'huile et il y a dans son spectre ultra-violet une extinction  $\epsilon_{239}$  de 13 900;

La 1.2 $\alpha$ -méthylène-19-nor-testostérone fond à 219-222 °C et présente dans son spectre ultra-violet une extinction  $\epsilon_{240}$  de 14 400.

Les substances actives du présent médicament se préparent de préférence conformément à la demande de brevet français n° 81.067 déposée le 21 octobre 1966 au nom de la demanderesse : on introduit de manière connue une double liaison  $\Delta^4$  dans des 1.2 $\alpha$  - méthylène - 19 - nor - 3 - oxo - stéroïdes, après quoi, si on le désire, on acyle ou on saponifie les produits primaires ainsi obtenus.

Les nouveaux composés se signalent par une remarquable activité anabolisante et simultanément par une dissociation particulièrement favorable entre l'activité anabolisante souhaitée et l'activité androgène secondaire non recherchée, comme le montre le tableau ci-dessous, dans lequel l'acétate de 1.2 $\alpha$ -méthylène-19-nor-testostérone (III) et le propionate de 1.2 $\alpha$ -méthylène-19-nor-testostérone (II) sont comparés au composé étalon bien connu

qu'est le propionate de testostérone (I). Les résultats indiqués dans le tableau ont été déterminés sur le rat castré, après application par voie sous cutanée, conformément à l'essai couramment utilisé pour l'étude des propriétés anabolisantes et androgènes. Dans cet essai, on utilise comme valeur de compa-

raison la dose donnant au releveur de l'anوس (M. levator ani) un poids de 50 mg au moins pour 100 g de poids corporel du rat (activité anabolisante). Comme mesure de l'activité androgène, on a indiqué dans le tableau le poids en mg des vésicules séminales pour 100 g de poids corporel du rat.

TABLEAU

Substance	Dose	Poids du releveur de l'anوس	Poids de vésicules séminales
	(mg)	(mg)	mg
I. Propionate de testostérone.....	1	56	529
II. Propionate de 1.2 $\alpha$ -méthylène-19-nor-testostérone.....	0,1	55	147
III. Acétate de 1.2 $\alpha$ -méthylène-19-nor-testostérone.....	0,3	51	165

Il ressort du tableau que les composés actifs II et III, conformes à l'invention possèdent, par rapport au composé de comparaison I, non seulement un renforcement très considérable et imprévisible de l'activité anabolisante, mais aussi, simultanément, un déplacement extrêmement favorable du rapport entre les activités anabolisante et androgène. A ce déplacement favorable du rapport entre les activités s'ajoute l'avantage supplémentaire que les esters des acides aliphatiques à longue chaîne, comme l'acide cœnanthique, présentent une activité anabolisante à effet retard, ce qui est très souhaitable.

Les essais cliniques ont rapporté aux constatations pharmacologiques la confirmation attendue. C'est ainsi qu'on a pu montrer, au moyen de l'étude de bilans métaboliques chez l'homme que, par exemple, le propionate de 1.2 $\alpha$ -méthylène-19-nor-testostérone manifeste, après injection quotidienne en intra-musculaire de 5 à 10 mg, une bonne activité anabolisante. Sous l'action du traitement, il se fixe quotidiennement d'environ 2 à 3 g d'azote de plus que dans la période antérieure à l'institution dudit traitement. Des études effectuées sur l'évolution ultérieure du bilan métabolique il ressort que l'œnanthate présente un effet retard marqué. La toxicité des substances actives est très éignée de la dose thérapeutique qu'on peut pratiquement envisager. On n'a pas observé de phénomènes secondaires, en particulier d'intolérance.

On peut utiliser les nouvelles substances actives dans tous les cas où il est nécessaire de stimuler l'anabolisme des protéines au moyen d'agents à activité anabolisante. On peut citer comme exemples les domaines d'indication suivants : convalescences, atteintes de l'état général, maladies consomptives,

maladies cachectisantes, anorexies, poids insuffisant, épuisements, traitements radiothérapiques, anémies, traitements prolongés par les corticoïdes, ostéoporose, affections rénales chroniques, etc.

Les substances actives conformes à la présente invention peuvent être utilisées, en association avec les véhicules bien connus employés en pharmacie galénique, pour la fabrication de médicaments ayant une activité anabolisante, administrables en particulier par voie parentérale mais aussi par voie orale. Parmi les formes de présentation utilisables, on peut citer par exemple des ampoules pour injection par voie intramusculaire.

Les exemples qui suivent ont pour but d'illustrer la présente invention, dont ils ne sauraient en aucune manière limiter la portée.

*Exemple 1.* — 1 ml correspond à 5 mg de substance active.

On dissout 0,5 g de propionate de 1.2 $\alpha$ -méthylène-19-nor-testostérone dans un mélange d'huile de ricin et de benzoate de benzyle (7 : 3) jusqu'à un volume de 100 ml, on verse dans des ampoules, à raison de 1 ml par ampoule. On stérilise ensuite de manière connue.

Au lieu de benzoate de benzyle, on peut également utiliser l'alcool benzylique.

*Exemple 2.* — 1 ml correspond à 10 mg de substance active.

On dissout 1 g de propionate de 1.2 $\alpha$ -méthylène-19-nor-testostérone dans un mélange d'huile de sésame et de benzoate de benzyle (7 : 3) jusqu'à un volume de 100 ml, on verse dans des ampoules, à raison de 1 ml par ampoule. On stérilise ensuite de manière connue.

*Exemple 3.* — 1 ml correspond à 50 mg de substance active.

On dissout 19-nor-testostérone un volume à raison de manière cor

Pour l'usage des con des capsules

*Exemple*  
d'acétate de Composit 5,000 mg

te: 36,000 m

D/ 71,565 mg

US 6,000 mg

1,400 mg

0,024 mg

xyb

0,011 mg

xyb

120,000 mg

L'amidon

tine servent

propylique

d'agents de

On prépa

tuelle sur u

[Diamètre

tation; épais

dissociation

1° Médica

substance

testosérone

dant à la fo



L16 ANSWER 76 OF 81 HCAPLUS COPYRIGHT 2000 ACS

AN 1971:130391 HCAPLUS

DN 74:130391

TI 1,2.alpha.-Methylene-19-nortestosterone pharmaceutical compositions

PA Schering A.,G.

SO Fr. M., 3 pp.

CODEN: FMXXAJ

DT Patent

LA French

IC A61K; C07C

CC 63 (Pharmaceuticals)

FAN.CNT 1

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
------------	------	------	-----------------	------

PI FR—6241		19680916	FR	19670119
------------	--	----------	----	----------

GI For diagram(s), see printed CA Issue.

AB 1,2.alpha.-Methylene-19-nortestosterone esters (I) show good anabolic activity with little **androgenic** activity, and are useful in stimulating protein anabolism in cases of general convalescence, anorexia, anemia, and general debilitating circumstances. Compns. contg. I are administered i.m. or orally. I (R = Ac) (II) m. 134-5.5.degree.; I (R = COCHCl<sub>2</sub>) m. 145-6.degree.; I (R = COEt) (III) m. 113-14.degree.; I (R = COC<sub>6</sub>H<sub>13</sub>) (IV), oil; I (R = H) m. 219-22.degree.. A soln. for injection contained 0.5 g III in 100 ml of a mixt. of **benzyl benzoate** and **castor oil** (3:7), 1 ml being used per injection. Another contained 5 g IV in 100 ml **sesame oil**. Tablets each contained 5 mg II with the usual excipients.

ST nortestosterone methylene anabolic